·医学循证·

双靶点嵌合抗原受体 -T 细胞治疗复发难治多发性骨髓瘤患者疗效和安全性的 Meta 分析

于海搏，张天宇，李新，张佳佳，申曼，詹晓凯，汤然，范斯斌，赵凤仪，黄仲夏*

100043 北京市，首都医科大学附属北京朝阳医院西院血液科
*通信作者：黄仲夏，教授/博士生导师；E-mail：huangzhongxia@sina.com

【摘要】　**背景**　嵌合抗原受体（CAR）-T 细胞免疫疗法已在多发性骨髓瘤（MM）中取得较好的疗效，最常见的靶点为 B 细胞成熟抗原（BCMA）。单靶点 CAR-T 细胞免疫疗法的缺点是会导致疾病抵抗和复发，可能与抗原逃逸有关。为此，改进开发了双靶点 CAR-T 细胞治疗复发难治多发性骨髓瘤（RRMM），此方面尚缺乏系统的临床分析。**目的**　对 RRMM 患者应用双靶点 CAR-T 细胞免疫疗法治疗的有效性及安全性进行 Meta 分析。**方法**　计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网 7 个数据库中有关双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的单组率研究，检索时限为建库至 2023-02-06。由 2 名研究人员使用自制的数据表单来提取收集数据，并采用非随机对照试验方法学评价指标（MINORS）进行文献质量评价。采用 RStudio 软件进行数据分析。**结果**　共纳入 9 篇文献，200 例既往接受过多线治疗的 RRMM 患者。双靶点 CAR-T 细胞疗法根据不同靶点可分为 4 类：BCMA+CD_{19}、BCMA+CD_{38}，BCMA+TACI、BCMA+CS1，其中 BCMA+CD_{19} 靶点的研究较多。根据输注形式不同 CAR-T 细胞疗法可分为 4 类：双特异性 CAR-T 细胞、联合或序贯输注两种不同 CAR-T 细胞、双顺反子结构、共转导。Meta 分析显示，双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的总缓解率（ORR）为 90%（95%*CI*=0.849~0.943），完全缓解率（CRR）为 54.6%（95%*CI*=0.416~0.673），微小残留病（MRD）阴性率为 75.6%（95%*CI*=0.489~0.952），髓外病变（EMD）总缓解率为 55.1%（95%*CI*=0.234~0.851），最后一次随访时的复发率为 29.7%（95%*CI*=0.141~0.454），最后一次随访时的生存率为 75.6%（95%*CI*=0.554~0.915），3~4 级细胞释放因子综合症（CRS）发生率为 16.4%（95%*CI*=0.094~0.245），神经毒性（ICANS）发生率为 4%（95%*CI*=0.040~0.120）。敏感性分析提示结果稳定。Egger′s 检验结果显示，ORR（*P*=0.03）及 EMD 总缓解率（*P*=0.02）提示存在一定的偏倚风险；CRR（*P*=0.53）、MRD 阴性率（*P*=0.79）、最后一次随访时的复发率（*P*=0.71）、生存率（*P*=0.98）、3~4 级 CRS 发生率（*P*=0.90）、ICANS 发生率（*P*=0.30）提示不存在发表偏倚。**结论**　双靶点 CAR-T 细胞免疫治疗 RRMM 显示出良好的疗效和安全性，未来需要多中心、大样本、更长随访期的研究来进一步评估其疗效和安全性。

【关键词】　多发性骨髓瘤；复发难治多发性骨髓瘤；双靶点 Car-T 细胞免疫疗法；Meta 分析
【中图分类号】　R 733.3　【文献标识码】　A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0454

Efficacy and Safety of Dual-targeted Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy in Patients with Refractory-relapsed Multiple Myeloma：a Meta-analysis

YU Haibo，*ZHANG Tianyu*，*LI Xin*，*ZHANG Jiajia*，*SHEN Man*，*ZHAN Xiaokai*，*TANG Ran*，*FAN Sibin*，*ZHAO Fengyi*，*HUANG Zhongxia**
Department of Hematology，*Beijing Chao-yang Hospital*，*Capital Medical University*，*Beijing* 100043，*China*
**Corresponding author*：*HUANG Zhongxia*，*Professor/Doctoral supervisor*；*E-mail*：*huangzhongxia@sina.com*

【Abstract】　**Background**　Chimeric antigen receptor（CAR）-T cell immunotherapy has achieved good therapeutic effect in multiple myeloma（MM），and the most common target is B cell maturation antigen（BCMA）. The disadvantage of

基金项目：北京市石景山区卫生与健康委员会医学重点学科建设项目
引用本文：于海搏，张天宇，李新，等 . 双靶点嵌合抗原受体 -T 细胞治疗复发难治多发性骨髓瘤患者疗效和安全性的 Meta 分析［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0454.［www.chinagp.net］
YU H B，ZHANG T Y，LI X，et al. Efficacy and safety of dual-targeted chimeric antigen receptor-T cell therapy in patients with refractory-relapsed multiple myeloma：a meta-analysis［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

single target CAR-T cell immunotherapy is that it can lead to disease resistance and recurrence，which may be related to antigen escape. Therefore，the dual-targeted CAR-T cell therapy for refractory-relapsed multiple myeloma（RRMM）has been improved and developed，but there is still a lack of systematic clinical analysis in this field. **Objective** A meta-analysis was conducted on the efficacy and safety of dual-targeted CAR-T cell therapy for RRMM patients. **Methods** PubMed，Embase，Cochrane Library，Web of Science，CNKI，Wanfang，and VIP were searched for single-group rate studies on dual-targeted CAR-T cell therapy in patients with RRMM from inception to 2023-02-06. The Data were extracted for collection by 2 investigators using a self-designed form and the quality of literature was evaluated using the methodological index for non-randomized studies（MINORS）. The data analysis was conducted using RStudio software. **Results** A total of 9 clinical studies，involving 200 RRMM patients who had previously received multi-line therapy were included in the study. Dual-targeted CAR-T cell therapy can be mainly divided into four categories based on different targets of BCMA/CD_{19}，BCMA/CD_{38}，BCMA/TACI，and BCMA/CS1，of which the BCMA+CD_{19} target is more studied. Dual-targeted CAR-T cell therapy also can be divided into four categories of bispecific categories，combined/sequential infusion of two different CAR-T cells，bicistronic or cotransduction according to the different forms of infusion. Meta-analysis showed that the overall response rate（ORR）of dual-targeted CAR-T cells for RRMM was 90%（95%*CI*=0.849-0.943），and the complete response rate（CRR）was 54.6%（95%*CI*=0.416-0.673），the negative rate of minimal residual disease（MRD） was 75.6%（95%*CI*=0.489-0.952），the ORR of extramedullary diseases（EMD） was 55.1%（95%*CI*=0.234-0.851），the recurrence rate at the last follow-up was 29.7%（95%*CI*=0.141-0.454），and the survival rate was 75.6%（95%*CI*=0.554-0.915）. The incidence of grade 3 to 4 cytokine release syndrome（CRS）was 16.4%（95%*CI*=0.094-0.245），and the incidence of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome（ICANS） was 4%（95%*CI*=0.094-0.245）. Sensitivity analysis suggested stable results. The results of Egger's test indicated a potential bias risk for ORR（*P*=0.03）and overall response rate of EMD（*P*=0.02）. Meanwhile，no publication bias was suggested for CRR（*P*=0.53），MRD negative rate（*P*=0.79），recurrence rate at the last follow-up（*P*=0.71），survival rate（*P*=0.98），incidence of grade 3-4 CRS（*P*=0.90），and incidence of ICANS（*P*=0.30）. **Conclusion** Dual-targeted CAR-T cell therapy for RRMM has shown favorable efficacy and safety，and multicenter，large-sample，and longer follow-up studies are needed to further evaluate its efficacy and safety.

【Key words】 Multiple myeloma；Refractory-relapsed multiple myelomachimeric；Antigen receptor T-cell immunotherapy；Meta-analysis

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是克隆性浆细胞在骨髓中异常增殖的恶性肿瘤，临床表现为高钙血症（hypercalcemia，C），肾功能不全（renal insufficiency，R），贫血（anemia，A）及骨病（bone disease，B）等 CRAB 症状。MM 发病率约占血液系统恶性肿瘤的 10%，仅次于淋巴瘤[1]。近年来，随着蛋白酶抑制剂、免疫调节剂、自体造血干细胞移植、单克隆抗体的使用，MM 患者的总生存率显著提高，但仍然无法治愈[1]。MM 的发病机制不明。基础研究发现，MM 中肿瘤细胞对骨髓微环境高度依赖，其中 T 淋巴细胞免疫抑制与 MM 的发病密不可分[2]。

嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor，CAR）-T 细胞是体外修饰 T 淋巴细胞，其人工分子结构（CAR）由识别特定肿瘤抗原的单链可变片段（single-chain variable fragment，scFv）、T 细胞受体的 CD_3 ζ 信号结构、CD_{28} 或肿瘤坏死因子受体超家族（tumor necrosis factor receptor superfamily 9，TNFRSF9，也称 CD_{137}，4-1BB），共刺激结构组成，能够以不依赖人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）的方式识别和杀死肿瘤细胞[3]。CAR-T 细胞免疫疗法到目前为止已更新到第五代产品。第一代只含有 CD_3 ζ 信号传导域，第二代结构增加了细胞内共刺激结构域，最常见的是 CD_{28} 或 4-1BB。第三代结构包含了共刺激结构域的组合，而第四代和第五代 CAR-T 细胞包含某些细胞因子受体的细胞内结构域，例如，截短的白介素 2（IL-2）β 链和信号转导及转录激活因子 3（STAT3）结合部分等，CAR-T 的迭代更新使其抗肿瘤作用更持久，减少肿瘤复发[4]。

B 细胞成熟抗原（B-cell maturation antigen，BCMA，也称 TNFRSF17），是在浆细胞中高度表达并且在其他人组织中几乎不存在的跨膜糖蛋白[5]，是 CAR-T 治疗复发难治多发性骨髓瘤（relapsed and refractory multiple myeloma，RRMM）最常见的靶点[6]，在多个临床试验中达到 80%~100% 的总体缓解率[7]。目前 FDA 已经批准两种靶向 BCMA 的 CAR-T 细胞药物用于治疗 RRMM，分别为 Idecabtagene 和 Ciltacabtagene[6]。但很大一部分接受 CAR-T 治疗的患者仍然会出现复发，无进展生存期较短。CAR-T 治疗后 MM 复发的机制仍未明确，可能与体内 CAR-T 细胞的持久性差、抗原逃逸、骨髓微环境的变化相关[6]。针对抗原逃逸，有学者提出，扩大多发性骨髓瘤细胞靶标的覆盖范围可能会增加 CAR-T 细胞在 RRMM 中的活性，并改善缓解持续时间[8]。目前关于双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的证据仅限于相对较小的非随机早期

临床试验。因此，在此阶段，很难清楚地了解这种新型治疗方法在 RRMM 患者中预期的毒性和疗效。本研究旨在评估双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的安全性和临床疗效。

1　资料与方法

本研究遵循系统荟萃分析报告指南（preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses，PRISMA），目的是评估双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的疗效及安全性（本研究 PROSPERO 注册号：CRD42023397535）。

1.1　文献检索

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网 7 个数据库，检索时限为建库至 2023-02-06。中文检索词包括“多发性骨髓瘤 骨髓瘤”“双靶点嵌合抗原受体T细胞 双靶点CAR-T”。英文检索词包括“Multiple Myelomas、Myeloma，Plasma-Cell、Kahler Disease、Plasma Cell Myeloma、Myelomatosis”“Dual targeted、Combination、Sequential、bispecific”“Chimeric Antigen Receptor、Chimeric T-Cell Receptors、Artificial T-Cell Receptors′、Chimeric T-Cell Receptor、Chimeric Immunoreceptors”。同时，追溯纳入文献的参考文献，以补充获取相关文献。检索式见表 1。

1.2　文献筛选

由 2 名研究人员独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧，则咨询第 3 方协助判断，如果未发现对其纳入达成一致共识，则省略数据。重复研究需考虑纳入具有最新试验结果或最大数量研究对象的文献，且临床试验需在 Clinicaltrials.gov 或 Chinese Clinical Trial Registry 网站注册，并具有明确注册号。纳入标准：（1）研究对象年龄 >18 岁；符合 RRMM 的诊断标准，依据 2016 版国际骨髓瘤工作组（International Myeloma Working Group，IMWG）标准；（2）研究对象接受双靶点 CAR-T 细胞治疗，主要包括双特异性 CAR-T 细胞治疗和同时或序贯输注单靶点 CAR-T 细胞；（3）研究类型为单组率研究；（4）研究结果报告疗效及安全性。排除标准：（1）研究为文献综述、案例研究、回顾研究及动物实验；（2）研究对象为新诊断多发性骨髓瘤（new-diagnosed multiple myeloma，NDMM）或患有其他血液系统肿瘤。

1.3　数据提取

由 2 名研究人员使用自制的数据表单来提取收集数据。主要提取数据如下：（1）研究出版时间、第一作者、地区、DOI 号；（2）研究对象特征：年龄、是否具有遗传学高危因素、是否进行造血干细胞移植（autologous stem cell transplantation，ASCT）、既往中位治疗线数、是否具有髓外病变（extramedullary disease，EMD）；（3）研究特点：参与者例数、随访时间；（4）双靶点 CAR-T 细胞结构特征；（5）结果数据：主要观察指标为双靶点 CAR-T 细胞治疗的疗效及相关毒性。疗效包括总缓解率（overall response rate，ORR）及完全缓解率（complete response rate，CRR）。相关毒性包括细胞释放因子综合症（cytokine release syndrome，CRS）和神经毒性（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome，ICANS）。微小残留病（minimal residual

表 1　PubMed 检索策略
Table 1　PubMed search strategy

步骤	检索式	命中数量（篇）
#1	（"Multiple Myeloma"［Mesh］）OR（（（（（（（（（（（（（（（Multiple Myelomas［Title/Abstract］）OR（Myelomas，Multiple［Title/Abstract］））OR（Myeloma，Multiple［Title/Abstract］））OR（Myeloma，Plasma-Cell［Title/Abstract］））OR（Myeloma，Plasma Cell［Title/Abstract］））OR（Myelomas，Plasma-Cell［Title/Abstract］））OR（Plasma-Cell Myeloma［Title/Abstract］））OR（Plasma-Cell Myelomas［Title/Abstract］））OR（Myelomatosis［Title/Abstract］））OR（Myelomatoses［Title/Abstract］））OR（Plasma Cell Myeloma［Title/Abstract］））OR（Cell Myeloma，Plasma［Title/Abstract］））OR（Cell Myelomas，Plasma［Title/Abstract］））OR（Myelomas，Plasma Cell［Title/Abstract］））OR（Plasma Cell Myelomas［Title/Abstract］））OR（Kahler Disease［Title/Abstract］））	60 613
#2	（"Receptors，Chimeric Antigen"［Mesh］）OR（（（（（（（（（（（（（（（（（Antigen Receptors，Chimeric［Title/Abstract］）OR（Chimeric Antigen Receptors［Title/Abstract］））OR（Chimeric Antigen Receptor［Title/Abstract］））OR（Antigen Receptor，Chimeric［Title/Abstract］））OR（Receptor，Chimeric Antigen［Title/Abstract］））OR（Chimeric T-Cell Receptors［Title/Abstract］））OR（Chimeric T Cell Receptors［Title/Abstract］））OR（Receptors，Chimeric T-Cell［Title/Abstract］））OR（T-Cell Receptors，Chimeric［Title/Abstract］））OR（Artificial T-Cell Receptors［Title/Abstract］））OR（Artificial T Cell Receptors［Title/Abstract］））OR（Receptors，Artificial T-Cell［Title/Abstract］））OR（T-Cell Receptors，Artificial［Title/Abstract］））OR（Chimeric T-Cell Receptor［Title/Abstract］））OR（Chimeric T Cell Receptor［Title/Abstract］））OR（Receptor，Chimeric T-Cell［Title/Abstract］））OR（T-Cell Receptor，Chimeric［Title/Abstract］））OR（Chimeric Immunoreceptors［Title/Abstract］））OR（Immunoreceptors，Chimeric［Title/Abstract］））	9 389
#3	（（（（（combined［Title/Abstract］））OR（combination［Title/Abstract］））OR（Sequential［Title/Abstract］））OR（bispecific［Title/Abstract］））OR（dual targeted［Title/Abstract］）	1 937 548
#4	#1 AND #2 AND #3	209

disease，MRD）阴性率、EMD 总缓解率、最后一次随访时的复发率及生存率作为第二指标。

1.4　**文献质量评价**

对纳入研究进行单组率的 Meta 分析，由于纳入研究为单组率研究，故采用非随机对照试验方法学评价指标（methodological index for non-randomized studies，MINORS）进行文献质量评价。共 12 条评价指标，针对无对照组的研究，评价指标仅 8 条；每 1 条分值为 0~2 分，总分 16 分。计分方法：0 分代表未报道，1 分代表有报道但数据不充分，2 分代表信息完整。由 2 位研究者根据评分标准，独立进行评价，如果出现分歧，则咨询第 3 方协助判断。

1.5　**统计学分析**

采用 RStiudo 对纳入文献进行 Meta 分析，效应分析统计量采用合并率和 95%*CI* 表示。使用随机效应模型进行分析评估双靶点 CAR-T 疗法的疗效和安全性。采用亚组分析探究异质性来源或探究分组因素对结果的影响，分别以共刺激结构、靶点、双靶点形式作为分组因素。通过敏感性分析评价 Meta 分析结果的稳定性。根据 Egger's 检验判断是否存在发表偏倚。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　**文献筛选结果**

删除重复文献后，检索剩余 857 篇研究。通过筛选标题和摘要，剩余 54 篇研究。阅读全文后，共有 9 篇文献[8-16]纳入 Meta 分析。流程图见图 1，文献质量评价见表 2。

2.2　**研究基础特征**

本次荟萃分析纳入的 9 篇研究均为单组率研究，其中 Propat[9]等进行研究的已经终止，其余 8 项临床试验仍在进行中。文章发表年份范围为 2019—2022 年，共 200 例受试者。研究中的最小病例数为 11 例，最大病例数为 62 例。受试者均为 RRMM 患者，年龄为 18~72 岁。大多数受试者伴有高危遗传学异常，且既往接受过 ASCT 治疗。通过使用 γ-逆转录病毒、慢病毒对 T 细胞进行基因改造，使其表达 CAR。双靶点 CAR-T 细胞免疫疗法根据不同靶点可分为四类：BCMA/CD_{19}、BCMA/CD_{38}，BCMA/TACI、BCMA/CS1，根据形式不同可分为两类：双特异性 CAR-T 细胞、联合或序贯输注两种不同 CAR-T 细胞。所有的研究使用氟达拉滨和环磷酰胺进行淋巴衰竭（lymphocyte depletion，LD）。具体信息见表 3。

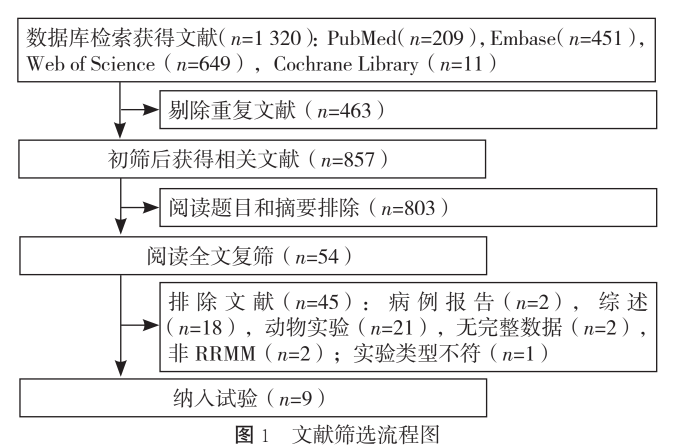


图 1　文献筛选流程图

Figure 1　The literature screening flow-chart

2.3　**Meta 分析结果**

2.3.1　疗效：共 9 篇文献[8-16]分析双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 ORR，研究间异质性较低（$I^2=26\%$，$P=0.22$），采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 ORR 为 90%（95%*CI*=0.849~0.943，图 2）。

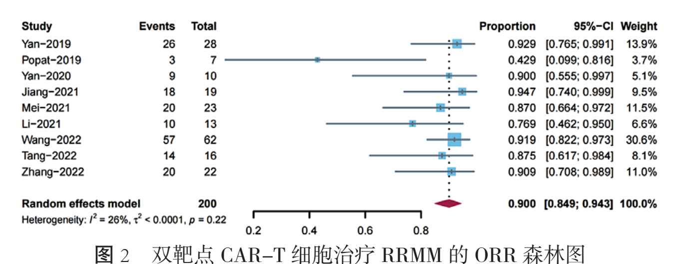


图 2　双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 ORR 森林图

Figure 2　Forest plot of ORR for dual-targeted CAR-T cell therapy for RRMM

共 9 篇文献[8-16]分析双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 CRR，研究间异质性较低（$I^2=61\%$，$P<0.01$），采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 CRR 为 54.6%（95%*CI*=0.416~0.673，图 3）。

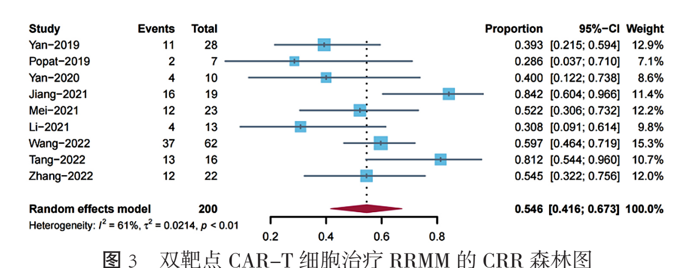


图 3　双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 CRR 森林图

Figure 3　Forest plot of CRR for dual-targeted CAR-T cell therapy for RRMM

共 5 篇文献[10，11-12，14，16]分析双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 MRD 阴性率，研究间异质性较高（$I^2=85\%$，$P<0.01$），采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 MRD 阴性率为 75.6%（95%*CI*=0.489~0.952，图 4）。

表 2　纳入文献质量评价结果（分）

Table 2　Inclusion of the evaluation results of the quality of literature

第一作者	研究目的明确	纳入患者连贯性	预期数据收集	终点指标反应研究目的	终点指标评估客观性	随访时间是否充分	失访率低于 5%	是否估计了样本量	总分
YAN [8]	2	2	2	2	0	2	2	1	13
RAKESH [9]	2	2	2	2	0	1	2	1	12
YAN [10]	2	2	2	2	0	2	2	1	13
JIANG [11]	2	2	2	2	0	1	2	1	13
MEI [12]	2	2	2	2	0	2	2	1	13
LI [13]	2	2	2	2	0	2	2	1	13
WANG [14]	2	1	2	2	0	2	2	0	11
TANG [15]	2	2	2	2	0	2	0	1	11
ZHANG [16]	2	2	2	2	0	2	2	1	13

表 3　纳入研究的基本特征

Table 3　Basic characteristics of the included studies

第一作者	样本量（例）	年龄（岁）	既往治疗线数	既往接受ASCT	高危遗传学异常	双靶点 CAR-T 形式	载体 /scFv 种类	共刺激结构	LD	CAR-T 剂量	随访时间
YAN [8]	28	57.5(42~69)	3（2~8）	NA	NA	BCMA+CD_{19} 序贯	慢病毒 / 人源	CD_{28}+OX40	CP/Flu	CD_{19}（10×10^6/kg）；BCMA（20×10^6/kg~68×10^6/kg）	16（3~28）个月
RAKESH [9]	11	61（45~69）	5（3~6）	0	NA	BCMA+TACI 双特异性	逆转录病毒 / NA	CD_{28}+OX40	CP/Flu	15×10^6/kg~900×10^6/kg	≥ 4 周
YAN [10]	10	NA	4	60%	50%	BCMA+CD_{19} 序贯	慢病毒 / 人源	CD_{28}+OX40	CP/Flu	CD_{19}（10×10^6/kg）；BCMA（30×10^6/kg~65×10^6/kg）	20 个月
JIANG [11]	19	27~71	5（2~7）	NA	95%	BCMA+CD_{19} 联合	NA	4 1BB	CP/Flu	分别 1×10^6/kg~3×10^6/kg	13.8(6.1~16.4）周
MEI [12]	23	59（49~72）	4（2~9）	13%	74%	BCMA+CD_{38} 双特异性	慢病毒 / 人源	4 1BB	CP/Flu	0.5×10^6/kg~4×10^6/kg	9.0（0.5~18.5）个月
LI [13]	13	NA	5.5(2~10）	54%	46%	BCMA+CS1 双特异性	NA/ 鼠源	4 1BB	CP/Flu	0.75×10^6/kg~3×10^6/kg	290 d
WANG [14]	62	58（30~69）	4（2~17）	29%	27%	BCMA+CD_{19} 联合	慢病毒 / 鼠源	4-1BB	CP/Flu	分别 1×10^6/kg	21.3 个月
TANG [15]	16	58.5(48~78）	NA	29%	81%	BCMA+CD_{38} 双特异性	慢病毒 /NA	4-1BB	CP/Flu	0.5×10^6/kg~10×10^6/kg	11.5 个月
ZHANG [16]	22	56（47~68）	8	86%	86%	BCMA+CD_{38} 联合	慢病毒 / 人源（BCMA）+ 鼠源（CD_{38}）	4-1BB	CP/Flu	分别 2×10^6/kg	24（0.5~33）d

注：NA 为未提及；CP 为环磷酰胺，Flu 为氟达拉滨。

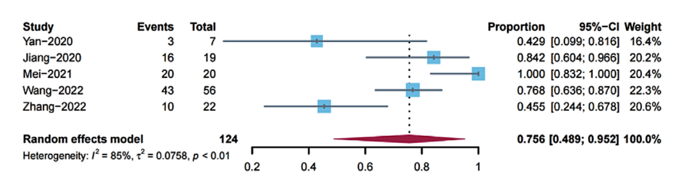


图 4　双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 MRD 阴性率森林图

Figure 4　Forest plot of MRD-negative rate of dual-targeted CAR-T cell therapy for RRMM

共 4 篇文献[12-15]分析双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 EMD 总缓解率，研究间异质性较高（I^2=62%，P=0.05），采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 EMD 总缓解率为 55.1%（95%CI=0.234~0.851，图 5）。

共 5 篇文献[10, 11-12, 14-15]分析双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 最后一次随访时的复发率，研究间异质性较高（I^2=76%，P<0.01），采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 最后一次随访时的复发率为 29.7%（95%CI=0.141~0.454，图 6）。

共 6 篇文献[8, 10-12, 14-15]分析双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 最后一次随访时的生存率，研究间异质性较高（I^2=79%，P<0.01），采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 最后一次随访时的生存率为 75.6%（95%CI=0.554~0.915，图 7）。

2.3.2　安全性：共 9 篇文献[8-16]分析双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 3~4 级 CRS 发生率，研究间异质性较低（I^2=40%，P=0.10），采用随机效应模型进行分析。

Meta 分析结果显示，双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 3~4 级 CRS 发生率为 16.4%（95%*CI*=0.094~0.245，图 8）。

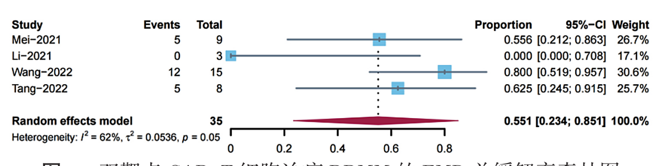


图 5 双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 EMD 总缓解率森林图
Figure 5 Forest plot of overall response rate of EMD in RRMM treated with dual-targeted CAR-T cell therapy

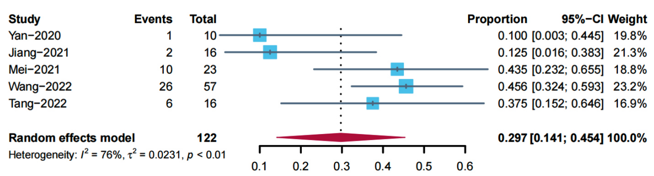


图 6 双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 最后一次随访时复发率森林图
Figure 6 Forest plot of relapse rate at last follow-up for RRMM treated with dual-targeted CAR-T cell therapy

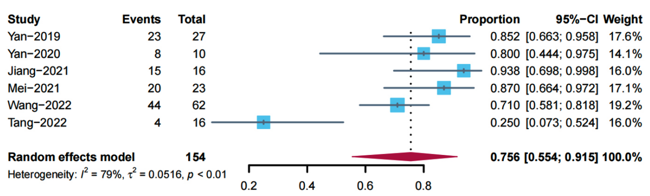


图 7 双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 最后一次随访时的生存率森林图
Figure 7 Forest plot of survival at last follow-up for RRMM treated with dual-targeted CAR-T cell therapy

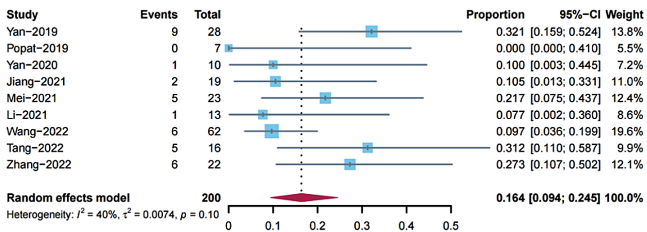


图 8 双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 3~4 级 CRS 发生率森林图
Figure 8 Forest plot of grade 3-4 CRS incidence in RRMM treated with dual-targeted CAR-T cell therapy

共 5 篇文献[9, 12-14, 16]分析双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 ICANS 发生率，研究间异质性较低（I^2=43%，*P*=0.15），采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 ICANS 发生率为 4%（95%*CI*=0.040~0.120，图 9）。

除 3~4 级 CRS 及 ICANS 以外，常见的不良反应为血液学毒性（贫血、白细胞减少等）、感染、低丙种球蛋白血症等，值得注意的是，在此次纳入的 200 例患者中，发现共有 5 例发生噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（hemophagocytic lymphohistiocytosis，HLH）的患者，其中 1 例死于 HLH。

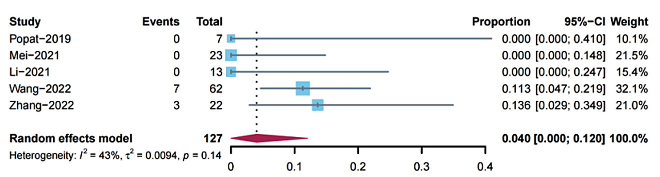


图 9 双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 ICANS 发生率森林图
Figure 9 Forest plot of ICANS incidence

2.3.3 亚组分析：根据纳入研究的共刺激结构、双靶点 CAR-T 细胞靶点、双靶点 CAR-T 细胞形式对 ORR、CRR、3~4 级 CRS 发生率进行亚组分析探讨不同分组对结果的影响（表 4）。

2.4 敏感性分析

对观察指标分别进行敏感性分析，逐条删除文献后 Meta 分析结果稳定。

2.5 偏倚风险

采用 Egger's 检验评估发表偏倚风险，经过 Egger's 检验，ORR 及 EMD 总缓解率 *P*=0.03、0.02，表示存在一定的偏倚风险。CRR（*P*=0.53）、MRD 阴性率（*P*=0.79）、最后一次随访时的复发率（*P*=0.71）、生存率（*P*=0.98）、3-4 级 CRS 发生率（*P*=0.90）、ICANS 发生率（*P*=0.30），提示不存在发表偏倚。

3 讨论

BCMA 是 CAR-T 细胞免疫疗法治疗 MM 中最常见的靶点，具有较高的疗效及安全性。ZHANG 等[17]进行的一项 Meta 分析显示，单靶点 BCMA CAR-T 细胞免疫治疗 MM 的 ORR 的合并比例 85.2%（95%*CI*=0.797~0.910），CRR 为 47.0%（95%*CI*=0.378~0.583），MRD 阴性率为 97.8%（95%*CI*=0.935~1.022）。3~4 级 CRS 的发生率为 6.6%（95%*CI*=0.036~0.096），ICANS 为 2.2%（95%*CI*=0.006~0.030）。中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）为 14.0 个月，中位总生存期（overall Survival，OS）为 24.0 个月。最近的研究表明，BCMA 表达下调的肿瘤细胞可能导致患者复发，抗原逃逸是用 BCMA CAR-T 细胞治疗多发性骨髓瘤产生耐药性的原因[7]。双靶点 CAR-T 细胞为克服耐药性提供了新策略。

2017 年，YAN 等[8]成功开诊首个靶向 BCMA+CD_{19} 的双靶点 CAR-T 细胞免疫治疗 RRMM 的临床试验，并于 2019 年发表初步结果。截至 2023 年 2 月，9 项临床试验发表了研究结果，其中有 4 种不同靶点类型的双靶点 CAR-T 细胞。RAKESH 等[9]研究因结果未达预期而终止。本 Meta 分析研究显示，纳入的 200 例患者中双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 ORR 为 89%（95%*CI*=0.83~0.94），≥ CR 率为 55%（95%*CI*=0.42~0.67），MRD 阴性

表 4　双靶点 CAR-T 治疗 RRMM 疗效和不良事件的亚组分析
Table 4　Subgroup analysis of efficacy and adverse events of dual-targeted CAR-T therapy for RRMM

亚组	ORR					
	纳入研究数量（篇）	例数（n/N）	合并比例（%）	95%*CI*	I^2%	*P* 值
共刺激结构						0.42[a]
4-1BB	6 [12-16]	139/155	90.4	0.848~0.950	73	0.03[b]
CD_{28}+OX40	3 [8-10]	38/45	81.2	0.485~0.999	0	0.71[b]
靶点						0.02
BCMA+CD_{19}	4 [8, 10, 11, 14]	110/119	93.1	0.873~0.976	0.00	0.96
BCMA+CD_{38}	3 [12, 15-16]	54/61	88.6	0.788~0.960	0.00	0.91
BCMA+TACI	1 [9]	3/7	42.9	0.099~0.816	NA	NA
BCMA+CS1	1 [13]	10/13	77	0.462~0.950	NA	NA
形式						0.13
联合 / 序贯输注 CAR-T	4 [8, 10, 14, 16]	102/115	92.5	0.865~0.970	0	0.97
双特异性 CAR-T	5 [9, 11-13, 15]	82/93	83.5	0.695~0.943	49	0.1

亚组	CRR						3~4 级 CRS 发生率					
	纳入研究数量（篇）	例数（*n/N*）	合并比例（%）	95%*CI*	I^2%	*P* 值	纳入研究数量（篇）	例数（*n/N*）	合并比例（%）	95%*CI*	I^2%	*P* 值
共刺激结构						0.03						0.94
4-1BB	6 [12-16]	94/155	61.5	0.466~0.754	62	0.02	6 [12-16]	25/155	16.2	0.088~0.250	33	0.19
CD_{28}+OX40	3 [8-10]	17/45	37.5	0.230~0.530	0	0.89	3 [8-10]	10/45	14.1	0.003~0.381	60	0.8
靶点						0.17						0.13
BCMA+CD_{19}	4 [8, 10, 11, 14]	68/119	57.2	0.362~0.770	73	0.1	4 [8, 10, 11, 14]	18/119	14.8	0.053~0.272	54	0.09
BCMA+CD_{38}	3 [12, 15-16]	25/61	62.1	0.439~0.788	49	0.14	3 [12, 15-16]	21/61	26.1	0.154~0.383	0	0.80
BCMA+TACI	1 [9]	2/7	28.6	0.037~0.710	NA	NA	1 [9]	0/7	0	0~0.410	NA	NA
BCMA+CS1	1 [13]	4/13	30.8	0.091~0.614	NA	NA	1 [13]	1/13	7.7	0.002~0.360	NA	NA
形式						0.60						0.68
联合 / 序贯输注 CAR-T	4 [8, 10, 14, 16]	54/115	51.2	0.396~0.627	20	0.29	4 [8, 10, 14, 16]	16/115	18.7	0.077~0.326	62	0.05
双特异性 CAR-T	5 [9, 11-13, 15]	57/93	58.4	0.344~0.807	74	<0.01	5 [9, 11-13, 15]	19/93	14.6	0.062~0.253	24	0.26

注：NA 为未提及；[a] 为组间异质性检验 *P* 值，[b] 为组内异质性检验 *P* 值。

率为 76%（95%*CI*=0.51~0.94），EMD 总缓解率为 55%（95%*CI*=0.25~0.85）。3~4 级 CRS 的发生率为 16%（95%*CI*=0.09~0.25），ICANS 发生率为 4%（95%*CI*=0~0.12）。

双靶点 CAR-T 细胞免疫治疗 RRMM 取得了较长的生存期。纳入此次 Meta 分析中的研究中，3 项研究在最后一次随访时的中位 OS 未达到[12-14]。在有报道中位 PFS 及中位 OS 的研究中，YAN 等[8]进行的研究中位 OS 达 8 个月，MEI 等[12]进行的研究中位 PFS 为 17.3 个月，WANG 等[14]进行的研究中位 PFS 达 18.3 个月。

双靶点 CAR-T 细胞疗法旨在减轻单独使用 BCMA CAR-T 细胞时可能发生的抗原逃逸复发[18]。GAGELMANN 等[19]进行的一项靶向 BCMA 的 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的 Meta 分析示，最后一次随访时的复发合并比例为 45%，（95%*CI*=0.27~0.64），合并总生存率为 84%（95%*CI*=0.60~0.95）。本 Meta 分析显示，双靶点 CAR-T 细胞疗法治疗 RRMM 的最后一次随访时的复发合并比例为 29.7%（95%*CI*=0.141~0.454），合并总生存率为 74.5%（95%*CI*=0.553~0.935），双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的复发率低于单靶点 BCMA CAR-T 细胞疗法，总生存率低于单靶点 BCMA CAR-T 细胞疗法。

共刺激结构影响双靶点 CAR-T 细胞疗法的疗效及安全性。共刺激结构与 T 淋巴细胞活化、增殖、分化协同发挥免疫作用，其性质影响 CAR-T 细胞在输注到患者体内后扩增或持续存在（限制 T 细胞耗竭）的能力[20]。CD_{28} CAR-T 具有更快的抗肿瘤活性，但是持续时间短。4-1BB 共刺激结构域的 CAR-T 细胞在相对缓慢的扩增后达到较高水平[21]。与 CD_{28} CAR-T 细胞相比，CD_{28}+OX40 CAR-T 细胞释放的 IL-10 水平较低，并阻止了 CAR-T 细胞的自动抑制[22]。此外，CD_{28}+OX40 共刺激使 CAR-T 细胞在重复抗原结合时免于激活诱导的细胞死亡。第三代 CAR-T 细胞产品在细胞质信号尾部包含了两个共刺激结构域，试图提供额外的益处并克服任何一个共刺激信号的局限性。然而，第三代 CAR-T 细胞在抗肿瘤活性和临床疗效方面优于第二代仍存在

争议[4]。本 Meta 分析显示，4-1BB CAR-T 的 ORR、CRR 合并率高于 CD_{28}+OX40 CAR-T，3~4 级 CRS 发生率 CD_{28}+OX40 CAR-T 低于 4-1BB CAR-T。

不同双靶点的 CAR-T 细胞疗法的疗效及安全性不同。双靶点 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的靶点组合有 BCMA/CD_{19}、BCMA/CD_{38}、BCMA/跨膜剂与钙调节亲环素配体的相互作用者（transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand，TACI）、BCMA/人信号淋巴细胞激活分子家族成员 7（recombinant signaling lymphocytic activation molecule family，member 7，SLAMF7，也称 CS1、CD_{319}）、BCMA/G 蛋白偶联受体家族 C 组 5 成员 D（g-protein coupled receptor family C group 5member D，GPRC5D），多项临床试验正在进行中[18]。CD_{19} 在人 B 细胞谱系分化中起主要作用，其在终末浆细胞或骨髓瘤细胞中的表达通常降低，可能构成耐药性[10]。靶向 BCMA 及 CD_{19} 的 CAR-T 细胞疗法覆盖了广泛的抗原，从而有助于消除不同的克隆骨髓瘤细胞，并且可以减轻 BCMA 逃逸介导的复发；联合输注也有助于根除 BM 细胞中的 CD_{19}+B 细胞，包括调节性 B 细胞，从而有助于重塑骨髓微环境[10]。CD_{38} 在 MM 细胞（包括原发耐药 MM 细胞）中广泛且高度表达，但同时也在造血祖细胞（hematopoietic progenitor cell，HPC）和正常 T 细胞上的弱表达，因 CD_{38} CAR-T 细胞治疗 MM 同时面临杀伤正常细胞的风险。但研究者们已经建立通过降低 CD_{38} 抗体亲和力的方法来减少非预期的肿瘤靶向效应[12]。TACI 是 TNFRSF 的成员，通过结合和转导 B 细胞激活因子（b-cell activation factor，BAFF）及增殖诱导配体（a proliferation inducing ligand，APRIL），在 B 细胞的激活和分化以及免疫抑制微环境的调节中发挥作用[23]。TACI 通过结合和转导 BAFF 和 APRIL 在 B 细胞活化和分化及调节免疫抑制微环境中发挥作用[23]。POPAT 等[9]进行的研究使用了第二代 CAR 基于单体 April 的靶向 BCMA 和 TACI，但试验结果不佳，目前已终止试验，最近一项临床试验（NCT05020444）使用三聚体（Tripril）作为抗原结合结构域，增强了与 BCMA 和 TACI 的结合以及体外和体内针对 MM 的 CAR-T 细胞活性[24]。CS1 在几种类型的 MM 中高表达，但在大多数非血液组织中不表达，其参与调节骨髓瘤细胞与骨髓基质细胞的相互黏附[25]。GPRC5D 在恶性骨髓浆细胞中表达，在正常组织表达中仅见于毛囊，是潜在的 MM 免疫治疗新靶点[26]。目前 BCMA+GPRC5D CAR-T 疗法的临床试验正在进行中（NCT05509530、NCT05325801），尚未公布结果。在 ORR 方面，BCMA+CD_{19}>BCMA+CD_{38}>BCMA+CS1>BCMA+TCAI。在 ≥ CRR 方面，BCMA+CD_{38}>BCMA+CD_{19}>BCMA+CS1>BCMA+TCAI。在 3~4 级 CRS 发生率方面，BCMA+CD_{38}>BCMA+CD_{19}>BCMA+CS1>BCMA+TACI。

双靶点 CAR-T 细胞治疗目前共有 4 种形式：（1）联合或序贯治疗（Coadministration）：相继或同时输注 2 种针对不同靶抗原的 CAR-T 细胞；（2）双顺反子结构（Bicistronic）：采用双顺反子表达载体制备同时携带 2 种 CAR 的 CAR-T 细胞；（3）共转导（Cotransduction）：两种不同结构的 CAR 载体共转导 T 细胞，从而产生双靶点 CAR 及单靶点 CAR 的混合细胞群；（4）串联结构（Tandem）：在同一表达载体上串联表达 2 个抗原识别区，即单链双特异性 CAR（Bispecific CAR）[27]。目前治疗 RRMM 的双靶点 CAR-T 细胞的结构常见于串联结构的 CAR-T 细胞及联合或序贯治疗的单靶点 CAR-T 细胞。制作上比较简单的是同时生产 2 种不同靶点的 CAR-T 细胞，可以灵活调整组合和剂量，在治疗中可能某一靶点 CAR 起主要作用，但生产成本较高（2 个产品）。双特异性 CAR-T 由于胞外结构复杂，制作难度较大[26]。在本 Meta 分析中，联合或序贯输注不同靶点 CAR-T 细胞的 ORR 高于双特异性 CAR-T，但双特异性 CAR-T 治疗 RRMM 的 CRR 高于联合或序贯治疗，且双特异性 CAR-T 相较于联合输注具有较高的安全性。

CRS 及 ICANS 是双靶点 CAR-T 细胞疗法治疗中发生的主要不良反应[28]。本研究的亚组分析显示，共刺激结构、双靶点组合、双靶点 CAR-T 形式均会影响 CRS 的发生率。除此以外，CAR 结构、肿瘤负荷、CAR-T 细胞剂量也会影响 CAR-T 细胞疗法的不良事件发生率[28]。HLH 较为罕见，是一种潜在致死性免疫过度活化综合征，在接受 CAR-T 治疗的所有患者中约 1% 观察到，可能是 CAR-T 治疗中 CRS 过度激活巨噬细胞和 T 淋巴细胞所致，双靶点 CAR-T 是否会增加 HLH 的发生率仍需要进一步研究[15]。

除了用于治疗多线治疗后的 RRMM，双靶点 CAR-T 细胞治疗还可作为 ASCT 后的巩固治疗方案，一项临床实验靶向 CD_{19} CAR-T 联合 BCMA CAR-T 作为 ASCT 治疗 NDMM 后的巩固治疗，ORR 为 100%，ASCT 后第 100 天的 CR 率为 80%，中位随访 42 个月时未达到中位 PFS。由此可见，对于适合移植的 NDMM 患者，移植后双靶点 CAR-T 治疗可能进一步延长 PFS，并改善结局[29]。尽管 meta 分析显示多靶点 CAR-T 具有较高的缓解率，但是单组率研究不能直接比较单靶点抗 BCMA CAR-T 与双靶点 CAR-T 的疗效。因此最好能和单靶点 BCMA 进一步比较，以证实双靶点 CAR-T 的优势。因此 GARFALL 等[30]进行了一项临床试验，其中比较了 BCMA CAR-T 单药与 BCMA CAR-T 及 CD_{19} CAR-T 联合治疗治疗早期低肿瘤负荷 MM 的疗效及毒性，结果显示 BCMA CAR-T 及 CD_{19} CAR-T 联合治疗

的 CRS 和 ICANS 的严重程度均低于既往在 RRMM 患者中进行的 BCMA CAR-T I 期研究，但两者的临床疗效相似，可能与 CD_{19} 不是大多数患者的相关靶点有关。未来仍需要更大样本量及其他靶点的研究及来评估双靶点 CAR-T 细胞疗法中另外一个靶点对 BCMA 靶点为作用的影响。

4 局限性

（1）本 Meta 分析纳入研究多为单中心研究，且样本量较小，有 1 篇研究样本含量小于 10 例，可能低估或高估合并比例；（2）由于缺乏足够的信息，未能合并 PFS 及 OS，及分析特定亚组的数据，包括高风险特征、既往 ASCT 治疗、CAR-T 剂量等；（3）纳入本项研究的 9 项临床试验中有 8 项仍在进行中，仅发表了初步结局，且目前尚未报告双靶点 CAR-T 治疗 RRMM 大规模随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），使本项研究存在一定的偏倚风险。（4）尽管 Meta 分析显示双靶点 CAR-T 具有较高的缓解率，但是单组研究不能直接比较单靶点抗 BCMA CAR-T 与双靶点 CAR-T 的疗效。并且，双靶点 CAR-T 细胞治疗的期望不仅是提高反应的持久性，而且是在使用单靶点 CAR-T 细胞治疗后复发或难治的患者中重新产生响应，未来需要一些 RCT 以证实双靶点 CAR-T 疗法相较于单靶点 CAR-T 的疗效，并且希望能够设计一些临床试验应用于对 BCMA CAR-T 治疗无效或复发的患者。双靶点 CAR-T 细胞疗法的研究仍需大样本、高质量研究的证据支持。

总之，双靶点 CAR-T 细胞免疫治疗 RRMM 已经初步显示出良好的疗效和安全性，可能将来多靶点 Car-T 免疫疗法与靶向新药的组合方案会成为 MM 治疗的亮点，使得 MM 患者生存期不断延长，最终走向治愈。

作者贡献：于海搏负责研究设计、文献检索、筛选、评价、资料提取、统计分析和论文撰写；张天宇负责文献检索、筛选、评价、资料提取；李新、张佳佳、申曼、詹晓凯为论文修改提供建议；汤然、范斯斌、赵凤仪为研究设计及方法提供建议；黄仲夏主导了本项目的研究思路、论文质控和修改和英文编辑部分。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］RAJKUMAR S V. Multiple myeloma：2022 update on diagnosis，risk stratification，and management［J］. Am J Hematol，2022，97（8）：1086–1107. DOI：10.1002/ajh.26590.

［2］BRIOLI A，KLAUS M，SAYER H，et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents：a 12-year survey［J］. Ann Hematol，2019，98（3）：713–722. DOI：10.1007/s00277-019-03621-1.

［3］LAKSHMAN A，KUMAR S K. Chimeric antigen receptor T-cells，bispecific antibodies，and antibody-drug conjugates for multiple myeloma：an update［J］. Am J Hematol，2022，97（1）：99–118. DOI：10.1002/ajh.26379.

［4］HONIKEL M M，OLEJNICZAK S H. Co-stimulatory receptor signaling in CAR-T cells［J］. Biomolecules，2022，12（9）：1303. DOI：10.3390/biom12091303.

［5］ZHOU X，RASCHE L，KORTÜM K M，et al. BCMA loss in the epoch of novel immunotherapy for multiple myeloma：from biology to clinical practice［J］. Haematologica，2023，108（4）：958–968. DOI：10.3324/haematol.2020.266841.

［6］CHOI T，KANG Y B. Chimeric antigen receptor（CAR）T-cell therapy for multiple myeloma［J］. Pharmacol Ther，2022，232：108007. DOI：10.1016/j.pharmthera.2021.108007.

［7］ZAH E，NAM E，BHUVAN V，et al. Systematically optimized BCMA/CS1 bispecific CAR-T cells robustly control heterogeneous multiple myeloma［J］. Nat Commun，2020，11（1）：2283. DOI：10.1038/s41467-020-16160-5.

［8］YAN Z L，CAO J，CHENG H，et al. A combination of humanised anti-CD_{19} and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma：a single-arm，phase 2 trial［J］. Lancet Haematol，2019，6（10）：e521–e529. DOI：10.1016/S2352-3026（19）30115-2.

［9］RAKESH P，SONJA Z，JIM C，et al. Phase 1 first-in-human study of AUTO2，the first chimeric antigen receptor（CAR）T cell targeting APRIL for patients with relapsed/refractory multiple myeloma（RRMM）［J］. Blood，2019，134（Supplement_1）：3112.

［10］YAN L Z，QU S，SHANG J J，et al. Sequential CD_{19} and BCMA-specific CAR T-cell treatment elicits sustained remission of relapsed and/or refractory myeloma［J］. Cancer Med，2021，10（2）：563–574. DOI：10.1002/cam4.3624.

［11］JIANG H，DONG B X，GAO L. Long-term follow-up results of a multicenter first-in-human study of the dual BCMA/CD_{19} Targeted FasT CAR-T GC012F for patients with relapsed/refractory multiple myeloma［J］. J Clin Oncol，2021，39（15 suppl）：8014–8014. DOI：10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8014.

［12］MEI H，LI C G，JIANG H W，et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD_{38} in relapsed or refractory multiple myeloma［J］. J Hematol Oncol，2021，14（1）：161. DOI：10.1186/s13045-021-01170-7.

［13］LI C，WANG X，WU Z，et al. p977：bispecific cs1-bcma car-t cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma［C］. 2022.

［14］WANG Y，CAO J，GU W Y，et al. Long-term follow-up of combination of B-cell maturation antigen and CD_{19} chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma［J］. J Clin Oncol，2022，40（20）：2246–2256. DOI：10.1200/JCO.21.01676.

［15］TANG Y Y，YIN H S，ZHAO X Y，et al. High efficacy and safety of CD_{38} and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma［J］. J Exp Clin Cancer Res，2022，41（1）：2. DOI：10.1186/s13046-021-02214-z.

［16］ZHANG H，LIU M，XIAO X，et al. A combination of humanized anti-BCMA and murine anti-CD_{38} CAR-T cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma［J］.

Leuk Lymphoma，2022，63（6）：1418-1427. DOI：10.1080/10428194.2022.2030476.

［17］ZHANG L N，SHEN X X，YU W J，et al. Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma［J］. Ann Med，2021，53（1）：1547-1559. DOI：10.1080/07853890.2021.1970218.

［18］VAN DER SCHANS J J，VAN DE DONK N W C J，MUTIS T. Dual targeting to overcome current challenges in multiple myeloma CAR T-cell treatment［J］. Front Oncol，2020，10：1362. DOI：10.3389/fonc.2020.01362.

［19］GAGELMANN N，AYUK F，ATANACKOVIC D，et al. B cell maturation antigen-specific chimeric antigen receptor T cells for relapsed or refractory multiple myeloma：a meta-analysis［J］. Eur J Haematol，2020，104（4）：318-327. DOI：10.1111/ejh.13380.

［20］CAPPELL K M，KOCHENDERFER J N. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD_{28} versus 4-1BB costimulatory domains［J］. Nat Rev Clin Oncol，2021，18（11）：715-727. DOI：10.1038/s41571-021-00530-z.

［21］HUANG R H，LI X P，HE Y D，et al. Recent advances in CAR-T cell engineering［J］. J Hematol Oncol，2020，13（1）：86. DOI：10.1186/s13045-020-00910-5.

［22］HE Y，VLAMING M，VAN MEERTEN T，et al. The implementation of TNFRSF co-stimulatory domains in CAR-T cells for optimal functional activity［J］. Cancers，2022，14（2）：299. DOI：10.3390/cancers14020299.

［23］LEE L，DRAPER B，CHAPLIN N，et al. An APRIL-based chimeric antigen receptor for dual targeting of BCMA and TACI in multiple myeloma［J］. Blood，2018，131（7）：746-758. DOI：10.1182/blood-2017-05-781351.

［24］SCHMIDTS A，ORMHØJ M，CHOI B D，et al. Rational design of a trimeric APRIL-based CAR-binding domain enables efficient targeting of multiple myeloma［J］. Blood Adv，2019，3（21）：3248-3260. DOI：10.1182/bloodadvances.2019000703.

［25］GOLUBOVSKAYA V，ZHOU H，LI F，et al. Novel CS1 CAR-T cells and bispecific CS1-BCMA CAR-T cells effectively target multiple myeloma［J］. Biomedicines，2021，9（10）：1422. DOI：10.3390/biomedicines9101422.

［26］SIMON S，RIDDELL S R. Dual targeting with CAR T cells to limit antigen escape in multiple myeloma［J］. Blood Cancer Discov，2020，1（2）：130-133. DOI：10.1158/2643-3230.BCD-20-0122.

［27］SHAH N N，MAATMAN T，HARI P，et al. Multi targeted CAR-T cell therapies for B-cell malignancies［J］. Front Oncol，2019，9：146. DOI：10.3389/fonc.2019.00146.

［28］ZHANG X M，ZHU L L，ZHANG H，et al. CAR-T cell therapy in hematological malignancies：current opportunities and challenges［J］. Front Immunol，2022，13：927153. DOI：10.3389/fimmu.2022.927153.

［29］SHI X L，YAN L Z，SHANG J J，et al. Anti-CD_{19} and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma［J］. Am J Hematol，2022，97（5）：537-547. DOI：10.1002/ajh.26486.

［30］GARFALL A L，COHEN A D，SUSANIBAR-ADANIYA S P，et al. Anti-BCMA/CD_{19} CAR T cells with early immunomodulatory maintenance for multiple myeloma responding to initial or later-line therapy［J］. Blood Cancer Discov，2023，4（2）：118-133. DOI：10.1158/2643-3230.BCD-22-0074.

（收稿日期：2023-06-16；修回日期：2023-09-10）

（本文编辑：贾萌萌）